核准日期：2010 年 02 月 26 日

修改日期：2010 年 04 月 10 日

2010 年 07 月 29 日

贝伐珠单抗注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告：

胃肠道穿孔

使用贝伐珠单抗可能出现胃肠道穿孔，其发生率在 0.3～2.4%，有时甚至会导致致命的结果。

在应用贝伐珠单抗的过程中，如果患者出现腹痛，在进行鉴别诊断时应考虑胃肠道穿孔的可能。

对于发生了胃肠道穿孔的患者，贝伐珠单抗应永久停用。（参见**注意事项：胃肠道穿孔**以及**不良反应：胃肠道穿孔**）

手术和伤口愈合并发症

使用贝伐珠单抗可能出现伤口愈合及手术并发症（包括严重及致命的）的几率会增加。出现伤口愈合并发症的患者应暂停贝伐珠单抗直至伤口完全痊愈。预计进行择期手术时应暂停贝伐珠单抗治疗。为了避免出现影响伤口愈合/伤口开裂的风险，在贝伐珠单抗治疗停止后和进行择期手术之间的最适当的间隔时间，目前还没有定论。手术前至少停药 28 天。手术后至少 28 天及伤口完全恢复之前不能使用贝伐珠单抗。（参见**注意事项：伤口愈合并发症**）

出血

接受化疗联合贝伐珠单抗治疗的患者出现严重出血或致命性出血，包括咯血、胃肠道出血、中枢神经系统（CNS）出血、鼻出血以及阴道出血的几率最多增至 5 倍。出现严重出血或者近期曾有咯血的患者（≥1/2 茶匙鲜血）不应该接受贝伐珠单抗治疗。治疗中出现 NCI-CTC 3 级或 4 级出血的患者应永久停用贝伐珠单抗。（参见**注意事项：出血**和**不良反应：出血**）

【药品名称】

通 用 名：贝伐珠单抗注射液

商 品 名：安维汀®, Avastin®

英 文 名：Bevacizumab Injection

汉语拼音：Bei Fa Zhu Dankang Zhusheye

【成份】

活性成份：贝伐珠单抗（人源化抗-VEGF 单克隆抗体）

贝伐珠单抗有 100 mg 和 400 mg 两种规格，对应的体积分别为 4 ml 和 16 ml（25 mg/ml），不含防腐剂，以一次性小瓶包装。

产品赋形剂组成：α,α-双羧海藻糖，磷酸钠，吐温 20 和注射用水（USP）。

【性状】

本品为静脉注射用无菌溶液，pH 5.9～6.3，无色至乳白色澄清液体。

【适应症】

转移性结直肠癌

贝伐珠单抗联合以 5-氟尿嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。

【规格】

100mg（4ml）/瓶，每瓶含贝伐珠单抗 100mg，浓度为 25mg/ml，装量为 4ml。

400mg（16ml）/瓶，每瓶含贝伐珠单抗 400mg，浓度为 25mg/ml，装量为 16ml。

【用法用量】

总则

贝伐珠单抗应该由专业卫生人员采用无菌技术稀释后才可输注。贝伐珠单抗采用静脉输注的方式

给药，首次静脉输注时间需持续 90 分钟。如果第一次输注耐受性良好，则第二次输注的时间可以缩短到 60 分钟。如果患者对 60 分钟的输注也具有良好的耐受性，那么随后进行的所有输注都可以用 30 分钟的时间完成。

建议持续贝伐珠单抗的治疗直至疾病进展为止。

转移性结直肠癌 （mCRC）

贝伐珠单抗静脉输注的推荐剂量为：联合 m-IFL（改良 IFL）化疗方案时，5 mg/kg 体重，每两周给药一次。

特殊剂量说明

儿童与青少年：对贝伐珠单抗在儿童和青少年中应用的安全性和有效性尚不明确。

老年人：在老年人中应用时不需要进行剂量调整。

肾功能不全：对贝伐珠单抗在肾功能不全患者中应用的安全性和有效性还没有进行过研究。

肝功能不全：对贝伐珠单抗在肝功能不全患者中应用的安全性和有效性还没有进行过研究。

<u>使用、处理与处置的特别说明</u>

不能将贝伐珠单抗输注液与右旋糖或葡萄糖溶液同时或混合给药。

不能采用静脉内推注或快速注射（Bolus）。

应该由专业卫生人员采用无菌技术来配制贝伐珠单抗。抽取所需数量的贝伐珠单抗，用 0.9%的氯化钠溶液稀释到需要的给药容积。贝伐珠单抗溶液的终浓度应该保持在 1.4-16.5 mg/ml 之间。

因为产品中不含有防腐剂，所以小瓶中所有剩余的药品都要丢弃掉。作为注射用药品，在给药前应该肉眼检查有无颗粒物和变色。

不相容性

没有观察到贝伐珠单抗与聚氯乙烯和聚烯烃袋之间存在不相容性。采用右旋糖溶液（5%）稀释时，观察到贝伐珠单抗发生具有浓度依赖性的降解。

未使用/过期药品处置

尽量避免药品在环境中的释放。药品不应经废水处置，应避免经家用垃圾方式处置。如果当地有条件的话，可使用有效的收集系统处置。

剂量调整

不推荐减少贝伐珠单抗的使用剂量。

出现以下情况，停止使用贝伐珠单抗：

- 胃肠道穿孔（胃肠道穿孔、胃肠道瘘形成、腹腔脓肿），涉及到内脏瘘形成
- 需要干预治疗的伤口裂开以及伤口愈合并发症
- 严重出血（例如，需要干预治疗）
- 严重动脉血栓事件
- 高血压危象或高血压脑病
- 可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）
- 肾病综合征

如果出现以下状况，需暂停使用贝伐珠单抗：

- 择期手术前 4 周
- 药物控制不良的严重高血压
- 中度到重度的蛋白尿需要进一步评估
- 严重输液反应

【不良反应】

临床试验中的不良反应

已经开展了多个贝伐珠单抗治疗不同恶性肿瘤的临床试验，其中绝大多数是与化疗联合应用。本节中对从超过 3,500 多名患者的临床试验人群中获得的安全性结果进行了描述。

最严重的药物不良反应是：

- 胃肠道穿孔［参见**注意事项**］
- 出血，包括较多见于 NSCLC（非小细胞肺癌）患者的肺出血/咯血［参见**注意事项**］
- 动脉血栓栓塞［参见**注意事项**］

临床安全性数据的分析结果提示接受贝伐珠单抗治疗时高血压和蛋白尿的发生可能具有剂量依赖性。

在各项临床试验中接受贝伐珠单抗治疗的患者，发生频率最高的药物不良反应包括高血压、疲劳或乏力、腹泻和腹痛。

表 1 中列举了贝伐珠单抗联合不同化疗方案治疗多种适应症时，与治疗相关的药物不良反应。这些反应在至少一项主要临床试验中的发生率与对照组相差≥2%（NCI-CTC 3-5 级反应），或者与对照组相差≥10%（NCI-CTC 1-5 级反应）。在这份表格中列出的药物不良反应分别属于下列分类（非常常见（≥10%）和常见（≥1%－＜10%））。根据在各项主要临床试验中观察到的最高发生率将药物不良反应归入到下面表格的适当分类中。在每个频率分组中，按照严重性降序排列。虽然某些不良反应是化疗中常见的反应（例如采用卡培他滨治疗时发生的手足综合征，以及采用紫杉醇或奥沙利铂治疗时发生的外周感觉神经病变），但是，不能排除贝伐珠单抗治疗使反应加重的可能性。

表 1. 非常常见的和常见的药物不良反应

器官系统分类（SOC）	*NCI-CTC 3-5 级反应（在至少一项临床试验中观察到研究组与对照组之间的差异≥2%）*		*所有各级反应（在至少一项临床试验中观察到研究组与对照组之间的差异≥10%）*
	非常常见	**常见**	**非常常见**
感染与寄生虫疾病		脓毒病 脓肿 感染	
血液与淋巴系统疾病	发热性中性粒细胞减少 白细胞减少 中性粒细胞减少 血小板减少	贫血	
代谢与营养障碍		脱水	食欲减退
神经系统疾病	外周感觉神经病变	脑血管意外 昏厥 嗜睡 头痛	味觉障碍 头痛
眼睛疾病			眼睛疾病 流泪增多
心脏疾病		充血性心力衰竭 室上性心动过速	
血管疾病	高血压	血栓栓塞（动脉） 深静脉血栓 出血	高血压
呼吸、胸部和纵隔疾病		肺栓塞 呼吸困难 缺氧 鼻出血	呼吸困难 鼻出血 鼻炎
胃肠道疾病	腹泻 恶心 呕吐	肠穿孔 肠梗阻 肠阻塞 腹痛 胃肠道疾病 口腔炎	便秘 口腔炎 直肠出血

皮肤与皮下组织疾病		手足综合征	剥脱性皮炎 干皮病 皮肤脱色
骨骼肌肉、结缔组织和骨骼疾病		肌无力 肌痛	关节炎
肾脏与泌尿系统疾病		蛋白尿 尿路感染	蛋白尿
一般情况及给药部位的异常	衰弱 疲劳	疼痛 昏睡 粘膜炎症	发热 乏力 疼痛 粘膜炎症

更多关于某些严重不良反应的信息

在接受贝伐珠单抗治疗的患者中，观察到下列采用 NCI-CTC 毒性评价标准（常见毒性评价标准）报告的药物不良反应。

胃肠道穿孔

有一些接受贝伐珠单抗治疗的患者发生严重的胃肠道穿孔。根据临床试验报告，在转移性乳腺癌或非鳞状细胞型非小细胞肺癌患者中，胃肠道穿孔的发生率仅为 1%，而在转移性结直肠癌或者转移性肾细胞癌患者中最高达 2%。在复发性胶质母细胞瘤患者中也观察到胃肠穿孔的病例。

严重胃肠道穿孔病例中大约有三分之一是致命性的，占所有贝伐珠单抗治疗患者的 0.2%-1%。

这些胃肠道穿孔的类型和严重性各有不同，从腹部 X 平片上观察到的游离气体（不需要治疗即可缓解）到伴有腹腔脓肿和致命结局的肠道穿孔。某些病例中存在潜在的腹腔内炎症，可能来源于胃溃疡、肿瘤坏死、憩室炎或者化疗引起的结肠炎。腹腔内炎症过程和胃肠道穿孔与贝伐珠单抗之间是否存在因果关系尚未确定。

瘘

有一些接受贝伐珠单抗治疗的患者发生严重的瘘，其中包括导致死亡的病例。

在贝伐珠单抗临床试验中, 转移性结直肠癌患者的胃肠瘘发生率为 2%，其它类型癌症患者中胃肠瘘的发生则不常见。在其它适应症中，胃肠道以外的其它部位发生瘘（如，支气管胸膜，泌尿生殖管和胆管瘘）很少报告（≥0.1%至<1%）。在上市后经验中也有瘘的报告。

瘘的发生在治疗过程中的不同时间，从开始贝伐珠单抗治疗后一周到超过一年，大多数都发生在

治疗的前 6 个月。

出血

在所有适应症的临床试验中，接受贝伐珠单抗治疗的患者 NCI-CTC 3-5 级出血事件的总发生率为 0.4%-5%，接受化疗的对照组患者中发生率为 0-2.9%。在贝伐珠单抗临床试验中观察到的出血类型主要是与肿瘤相关的出血（见下文），其次是粘膜与皮肤的出血（例如鼻出血）。

－与肿瘤相关的出血

主要是在非小细胞肺癌（NSCLC）患者进行的研究中观察到了严重的或者大量的肺出血/咯血。可能的危险因素包括肿瘤组织学类型为鳞状细胞组织、采用抗风湿/抗炎药物治疗、采用抗凝血剂治疗、先前接受过放射治疗、贝伐珠单抗治疗、先前具有动脉硬化症的病史、中心型肺癌以及在治疗之前或治疗过程中肿瘤形成空洞。与出血具有统计学显著相关性的变量是贝伐珠单抗治疗和鳞状细胞组织。在后来进行的研究中，那些已知鳞状细胞组织或者混合细胞类型以鳞状细胞为主的 NSCLC 患者被排除在外，但是有肿瘤组织学类型未知的患者被纳入了研究。

在除外主要组织学类型为鳞癌的 NSCLC 患者中，采用贝伐珠单抗联合化疗治疗时，观察到的各级不良事件的发生率为 9%，在只采用化疗的患者中发生率为 5%。在贝伐珠单抗联合化疗的患者中，3-5 级不良事件的发生率为 2.3%，在只采用化疗的患者中发生率＜1%。重症或大量的肺出血/咯血可以突然发生，而且三分之二的严重肺出血是致死性的（参见**注意事项**）。

在结直肠癌患者中已经报告了包括直肠出血和黑便在内的胃肠道出血，这些出血事件被评价为肿瘤相关性出血。

在极少数情况下，在其它类型和部位的肿瘤患者中也可以观察到肿瘤相关出血，例如有中枢神经系统（CNS）转移的患者和胶质母细胞瘤患者出现的 CNS 出血。

对于有中枢神经系统转移但未曾治疗过的患者接受贝伐珠单抗治疗后发生中枢神经系统出血的几率还没有在随机临床试验中进行前瞻性的评估。对 13 项已经完成的包括各种类型肿瘤的随机试验结果进行了探索性的回顾性分析：91 例脑转移患者接受贝伐珠单抗治疗后其中有 3 例 （3.3%） 出现了中枢神经系统出血 （均为 4 级） ，相比而言，没有暴露于贝伐珠单抗的 96 例患者中仅有 1 例（1%）患者出现出血（ 5 级）。在两项正在进行的治疗过脑转移的试验中，中期安全性分析时 83 例患者接受贝伐珠单抗治疗，有一例（1.2%）出现 2 级中枢神经系统出血。

胶质母细胞瘤患者复发时可以出现颅内出血。在研究 AVF3708g 中, 报道了在单用贝伐珠单抗治疗组 CNS 出血发生率为 2.4% （2/84） （ 1 级出血），接受贝伐珠单抗联合伊立替康治疗组 CNS 出血发生率为 3.8% （3/79） （1 级, 2 级和 4 级）。

在所有各项贝伐珠单抗临床试验中观察到采用贝伐珠单抗治疗的患者***粘膜与皮肤出血***的发生率为 50%。其中最常见的就是 NCI-CTC 1 级鼻出血，持续少于 5 分钟，不需要医疗干预即可缓解，而且不需要对贝伐珠单抗治疗方案做出任何改动。临床安全性数据提示轻度粘膜与皮肤出血（例如鼻出血）的发生可能具有剂量依赖性。

在其它部位发生的轻度粘膜与皮肤出血，例如牙龈出血或阴道出血等并不常见。

高血压*（参见****注意事项****）*

在采用贝伐珠单抗治疗的患者中，已经观察到高血压（各级高血压）的发生率为 34%，明显高于对照组的 14%。在针对各种适应症的临床试验中，接受贝伐珠单抗治疗的患者中 NCI-CTC 3 级和 4 级高血压的总发生率在 0.4%-17.9%之间。采用贝伐珠单抗治疗的患者 4 级高血压（高血压危象）的发生率为 1.0%，在只采用与试验组相同的化疗的患者中，4 级高血压的发生率不超过 0.2%。

通常情况下，通过口服抗高血压药物，例如血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂和钙通道阻滞剂，就可以对高血压进行充分的控制。鲜有病例因为高血压而导致贝伐珠单抗治疗中断或住院。

极少数病例报告发生了高血压脑病，其中某些人出现了致死性结局（也可以参见**注意事项**）。贝伐珠单抗引发高血压的风险与患者的基线特征、潜在疾病或者伴随治疗都没有关系。

血栓栓塞

- *动脉血栓栓塞*

在采用贝伐珠单抗治疗各种适应症的患者中观察到动脉血栓栓塞事件的发生率有所增高，其中包括脑血管意外、心肌梗死、短暂性脑缺血发作、以及其它动脉血栓栓塞事件。

在不同临床试验中，贝伐珠单抗组动脉血栓栓塞的总发生率为 3.8%，与之相比较的是在化疗对照组为 1.7%。在接受贝伐珠单抗和化疗联合治疗的患者中，有 0.8%的人出现了致死性结局，在只接受化疗的患者中，这一比率为 0.5%。在采用贝伐珠单抗治疗的患者中，2.3%的患者发生了脑血管意外（包括短暂性脑缺血发作），而对照组患者的发生率为 0.5%；贝伐珠单抗治疗组中有 1.4%的人发生了心肌梗死，在对照组中这一比率为 0.7%。

临床试验 AVF2192g 包括了不适合接受伊立替康治疗的转移性结直肠癌患者。在此项试验中观察到贝伐珠单抗组患者的动脉血栓栓塞的发生率为 11%（11/100），在化疗对照组中为 5.8%（6/104）。

- ***静脉血栓栓塞****（参见****注意事项****）*

在针对各种适应症的临床试验中，贝伐珠单抗组静脉血栓栓塞的总发生率为 2.8%-17.3%，在化疗对照组为 3.2%-15.6%。静脉血栓栓塞事件包括深静脉血栓和肺栓塞。

在采用化疗加贝伐珠单抗治疗的患者中，3-5 级静脉血栓栓塞事件的发生率最高为 7.8%，在仅采用化疗的患者中最高为 4.9%。与单独采用化疗的患者相比较，曾经出现过静脉血栓栓塞的患者接受贝伐珠单抗和化疗联合治疗后，可能具有较高的复发风险。

充血性心力衰竭

到目前为止，在贝伐珠单抗临床试验中，所有肿瘤适应症中都观察到了充血性心力衰竭（CHF），但是主要发生在转移性乳腺癌患者中。在对转移性乳腺癌患者进行的 5 项 III 期研究（AVF2119g、E2100、BO17708、AVF3694g 和 AVF3693g）中，采用贝伐珠单抗联合化疗的患者中 3 级或 3 级以上 CHF 的发生率高达 3.5%，而对照组的发生率不超过 0.9%。

在转移性乳腺癌试验中发生 CHF 的大多数患者在经过适当的治疗之后，其症状和/或左心室功能都有所改善。

在大多数贝伐珠单抗临床试验中，都将先前患有 NYHA II-IV 级 CHF 的患者作为排除对象，因此，无法获得有关这个人群中 CHF 风险的信息。

以前接受过蒽环类药物和/或者以前胸壁接受过放射治疗都可能是发生 CHF 的危险因素（参见**注意事项**）。

伤口愈合（参见注意事项）

因为贝伐珠单抗可能对伤口愈合产生不良影响，因此在 III 期试验中，没有纳入在贝伐珠单抗治疗开始前 28 天之内接受过重大手术的患者。

转移性结直肠癌临床试验结果显示，在贝伐珠单抗治疗开始前 28－60 天接受过重大手术的患者中，术后出血或伤口愈合并发症的风险未见增加。但是在研究中观察到如果患者在手术同时采用贝伐珠单抗治疗，那么在重大手术后的 60 天之内术后出血或伤口愈合并发症的发生率就会升高。发生率在 10%（4/40）和 20%（3/15）之间。

在局部复发和转移性乳腺癌患者临床试验中，接受贝伐珠单抗治疗的患者 3-5 级的伤口愈合并发症的发生率为 1.1%，对照组患者为 0.9%。

在胶质瘤复发患者的研究（AVF3708g）, 术后伤口愈合并发症发生率 （颅骨切开处伤口裂开和脑脊液漏） 在单用贝伐珠单抗治疗组为 3.6% ，在贝伐珠单抗联合伊立替康治疗组为 1.3%。

蛋白尿（参见注意事项）

临床试验结果显示在接受贝伐珠单抗治疗的患者中，蛋白尿的发生率在 0.7%-38%之间。蛋白尿的严重性从临床上无症状、一过性、微量蛋白尿到肾病综合征。在治疗组患者中，有多达 3.1%的人

出现了 3 级蛋白尿，但是在患有晚期和/或转移性肾细胞癌的治疗组患者中，发生率可达 7%。在治疗组患者中观察到 4 级蛋白尿（肾病综合征）的发生率为 1.4%。在贝伐珠单抗临床试验中观察到的蛋白尿与肾脏损伤无关，而且很少有人需要永久性地终止贝伐珠单抗治疗。

在采用贝伐珠单抗治疗时，具有高血压病史的患者发生蛋白尿的风险可能加大。有证据表明 1 级蛋白尿的发生可能与贝伐珠单抗的剂量相关。建议在开始采用贝伐珠单抗治疗之前检测尿蛋白。在大多数临床试验中，当尿蛋白水平≥2g/24 小时时，需要推迟贝伐珠单抗治疗，直到尿蛋白水平恢复到＜2 g/24 小时，再开始治疗。

***超敏反应，输液反应**（参见**注意事项**）*

某些临床试验中，与单独化疗相比，使用贝伐珠单抗联合化疗治疗的患者较常发生过敏反应和过敏样反应。这些反应的发生在贝伐珠单抗的某些试验中常见（约 5%贝伐珠单抗治疗患者）。

老年患者

在随机临床试验中，年龄＞65 岁的患者采用贝伐珠单抗治疗时，发生脑血管意外、短暂性脑缺血发作和心肌梗死等动脉血栓栓塞事件的风险可能大于那些年龄≤65 岁的患者（参见**注意事项**和**不良反应，血栓栓塞**）。在 65 岁以上患者中观察到的其它发生率较高的不良反应包括 3-4 级的白细胞减少和血小板减少，以及各级别的中性粒细胞减少、腹泻、恶心、头痛和疲劳。

在接受贝伐珠单抗治疗的老年患者（＞65 岁）中，包括胃肠道穿孔、伤口愈合并发症、高血压、蛋白尿、充血性心力衰竭和出血在内的其它不良反应的发生率并不高于那些采用贝伐珠单抗治疗的年龄≤65 岁的患者。

贝伐珠单抗在中国进行的临床研究中的严重不良事件

截止到 2009 年 1 月 5 日，在中国共收到 77 名患者 86 例严重不良事件（SAEs）报告，这些 SAE 来自于在中国进行的 7 个贝伐珠单抗的临床研究，估计 625 名患者接受了贝伐珠单抗的治疗，其中发生 SAE 的患者为接受贝伐珠单抗治疗患者的 12.3%（77/625）。严重不良事件中，29.1%（25/86）的 SAE（包括 2 例死亡事件）被研究者评估为可能与贝伐珠单抗有相关性。对这些 SAE 报告的医学回顾显示，这些 SAE 反映了在本说明书中列出的已知安全性问题，或者考虑为这些研究中各种晚期或者转移性肿瘤患者的病史和伴随用药情况的预期事件。

实验室检查异常

贝伐珠单抗治疗可能导致中性粒细胞计数减少、白细胞计数减少，以及出现尿蛋白。

各项临床试验结果显示与那些对照组的患者相比较，在采用贝伐珠单抗治疗的患者中，下列 3 级和 4 级实验室检查异常的发生率有所增加（≥2%）：血糖升高、血红蛋白降低、血钾升高、血钾降低、白细胞计数减少、PT（凝血时间）延长、标准化比值升高等。

免疫原性

与所有治疗性蛋白质一样，本品也存在着潜在的免疫原性。由于检测的滴度较低时检测方法的灵敏度不够，因此还未能有足够的方法检测接受贝伐珠单抗治疗的患者中抗体产生的情况。使用了酶联免疫吸附法（ELISAs）对约 500 名接受贝伐珠单抗治疗（主要是联合化疗）的患者进行了抗体检测，未能检测到高滴度的人抗-贝伐珠单抗抗体。

免疫原性结果主要依赖于检测方法的敏感性和特异性。另外，检测抗体的阳性也受以下因素影响：包括血样的处理、取样的时间、合并用药以及合并的疾病等。由于上述原因，比较贝伐珠单抗引起的抗体发生率和其它药物抗体发生率可能会有误解。

上市后经验

贝伐珠单抗在国外上市后使用过程中报告了以下不良反应。由于这些不良反应报告均为来自样本量不确定人群中的自发性报告，因此无法真实可靠地估计其发生率和确立其与药物使用之间的因果关系。

*全身：*多（发性）浆膜炎

*心血管：*肺动脉高压，可逆性后部白质脑病综合征（RPLS），高血压性脑病

*消化：*肠坏死、肠系膜静脉闭塞、吻合口溃疡

*血液以及淋巴：*全血细胞减少

*肾脏：*肾血栓性微血管病（表现为严重的蛋白尿）

*呼吸：*鼻中隔穿孔、发声困难

*胃肠功能紊乱：*胃肠溃疡

*免疫系统障碍：*超敏反应、输液反应；伴下列共同表现：呼吸困难、潮红/发红/皮疹、低血压或高血压、氧气饱和度下降、胸痛、僵直和恶心/呕吐。（参见**注意事项**）

*眼部疾病（报告来源于未经批准的玻璃体内使用）：*感染性眼内炎（发生率未知）；眼内炎症例如：无菌性眼内炎，葡萄膜炎和玻璃体炎（发生率未知）；视网膜脱落（发生率未知）；视网膜色素上皮撕裂（发生率未知）；眼内压增加（发生率未知）；眼内出血，如玻璃体出血或视网膜出血（发生率未知）；结膜出血（发生率未知）。

【禁忌】

贝伐珠单抗禁用于已知对下列物质过敏的患者：

- 产品中的任何一种组份；
- 中国仓鼠卵巢细胞产物或者其它重组人类或人源化抗体。

【注意事项】

胃肠道穿孔

在采用贝伐珠单抗治疗时，患者发生胃肠道穿孔的风险可能增加（参见**不良反应**）。在发生了胃肠道穿孔的患者中，应该永久性地停用贝伐珠单抗。

瘘

在采用贝伐珠单抗治疗时，患者发生瘘的风险可能增加（参见**不良反应**）。

发生了气管食管（TE）瘘或任何一种 4 级瘘的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗。发生了其它瘘而继续使用贝伐珠单抗的信息有限。对发生了胃肠道以外的内瘘的患者，应该考虑停用贝伐珠单抗。

出血

采用贝伐珠单抗治疗的患者出血的风险加大，特别是与肿瘤有关的出血（参见**不良反应**）。在采用贝伐珠单抗治疗过程中发生了 3 级或 4 级出血的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗。

通常根据影像学或临床症状、体征判断有中枢神经系统转移的患者都为贝伐珠单抗临床试验的排除人群。因此，没有相关的前瞻性的随机试验评估在这类人群中发生中枢神经系统出血的风险。应该监测患者的中枢神经系统出血相关症状和体征, 如果一旦出现了颅内出血就应该中断贝伐珠单抗的治疗。

在具有先天性出血素质和患有获得性凝血病的患者中，或者在开始采用贝伐珠单抗治疗之前服用全剂量抗凝血剂治疗血栓栓塞的患者中，还没有获得有关贝伐珠单抗安全性的信息，因为此类患者往往被排除在临床试验之外。因此，在此类患者中首次采用贝伐珠单抗进行治疗之前，应该进行慎重的考虑。但是，在接受贝伐珠单抗治疗中发生了静脉血栓的患者，同时采用全剂量华法令和贝伐珠单抗进行治疗时，3 级或 3 级以上出血的发生率没有出现增高。

*肺出血/咯血（参见**不良反应**）*

采用贝伐珠单抗治疗的非小细胞肺癌患者可能面临着发生严重的、在某些病例中甚至是致命的肺出血/咯血的风险（参见***出血***）。最近发生过肺出血/咯血（＞1/2 茶匙的鲜红血液）的患者不应该采用贝伐珠单抗进行治疗。

高血压

在采用贝伐珠单抗治疗的患者中，观察到高血压的发生率有所升高。临床安全性数据表明高血压的发生可能具有剂量依赖性。对于有高血压病史的患者，在开始贝伐珠单抗治疗之前，应该对先前所患有的高血压给予充分的控制。在开始贝伐珠单抗治疗时血压尚未控制的患者中，还没有贝伐珠单抗影响的信息。建议在采用贝伐珠单抗治疗的过程中，对血压进行监测（参见**不良反应**）。

在大多数病例中，出现高血压的患者都可以根据个体情况采用标准的抗高血压治疗充分地控制血压。对于采用抗高血压治疗不能充分控制的明显高血压患者，或者发生了高血压危象或高血压脑病的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗（参见**不良反应**以及**上市后经验**）。

可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）

贝伐珠单抗治疗患者产生可逆性后部白质脑病综合征（RPLS）样征候/症状的报告极少，RPLS 是一种罕见的神经学疾患，表现为癫痫发作、头痛、精神状态改变、视觉障碍，或者皮层盲，伴有或者不伴有高血压。

RPLS 的诊断需要由大脑影像学检查结果来确认。在发生了 RPLS 的患者中，建议采用包括控制高血压在内的特异性对症治疗，同时停用贝伐珠单抗。目前还不了解在先前发生过 RPLS 的患者中，重新开始贝伐珠单抗治疗的安全性（参见**上市后经验**）。

*动脉血栓栓塞（参见**不良反应**）*

在临床试验中观察到在接受贝伐珠单抗联合化疗的患者中，包括脑血管意外、短暂性脑缺血发作（TIA）和心肌梗死（MI）在内的动脉血栓栓塞的发生率高于那些只接受化疗的患者。

对于已经发生了动脉血栓栓塞的患者，应该永久性地停用贝伐珠单抗。

有动脉血栓栓塞史或者年龄大于 65 岁的接受贝伐珠单抗与化疗联合治疗的患者，在贝伐珠单抗治疗过程中发生动脉血栓栓塞的风险增高。在采用贝伐珠单抗对此类患者进行治疗时，应该慎重。

静脉血栓栓塞（参见不良反应）

在采用贝伐珠单抗治疗时，患者可能面临着发生包括肺栓塞在内的静脉血栓栓塞性事件的风险。发生了威胁生命的（4 级）肺栓塞的患者，应该停用贝伐珠单抗，对于≤3 级的患者需要进行密切的监测。

充血性心力衰竭（参见不良反应）

在临床试验中曾经报告了符合充血性心力衰竭（CHF）诊断标准的事件。从无症状性的左心室射血分数下降到需要治疗或者住院的有症状性 CHF。

在使用本品治疗有临床重度心血管病的患者（如有冠心病史或充血性心力衰竭）时应谨慎。

大部分发生 CHF 的患者都患有转移性乳腺癌，并且在此之前接受过蒽环类药物的治疗，或者之前左胸壁接受过放射治疗，或者具有其它发生 CHF 的危险因素。

在患有临床明显心血管疾病或先前曾经患有充血性心力衰竭的患者中，采用贝伐珠单抗治疗时应该慎重。

中性粒细胞减少症

已经观察到与单独采用化疗的患者相比较，在某些骨髓毒性化疗方案联合贝伐珠单抗治疗的患者中，严重的中性粒细胞减少、中性粒细胞减少性发热或者伴有严重中性粒细胞减少的感染（其中某些病例甚至发生了死亡）的发生率有所增加。

伤口愈合并发症

贝伐珠单抗可能对伤口愈合产生不良影响。重大手术后至少 28 天之内不应该开始贝伐珠单抗治疗，或者应该等到手术伤口完全愈合之后再开始贝伐珠单抗的治疗。贝伐珠单抗治疗过程中发生了伤口愈合并发症的患者，应该暂停贝伐珠单抗治疗，直到伤口完全愈合。需要进行择期手术的患者也应该暂停贝伐珠单抗治疗（参见不良反应）。

蛋白尿（参见不良反应）

临床试验结果显示在接受贝伐珠单抗与化疗联合治疗的患者中，蛋白尿的发生率高于那些只接受化疗的患者。在采用贝伐珠单抗进行治疗的患者中，4 级蛋白尿（肾病综合征）并不常见。如果出现了 4 级蛋白尿，就应该永久性地终止贝伐珠单抗治疗。

***超敏反应，输液反应**（参见**不良反应**）*

患者可能处于发生输液反应/超敏反应的高风险。建议应当与所有治疗用人源化单抗输注时一样，在贝伐珠单抗给药期间和给药后密切观察患者。如发生反应，应中止输注，并采取适当的治疗。全身性预防给药不能防止此类反应发生。

驾驶和使用机器的能力

有关贝伐珠单抗对驾驶和使用机器的能力的影响还没有进行过研究。但是，没有证据表明贝伐珠单抗治疗可能增加导致驾驶或机器操作能力削弱的或者导致心智能力下降的不良事件的发生率。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期

研究已经表明血管生成对胎儿的发育至关重要。给予贝伐珠单抗后对血管生成产生的抑制作用可能导致不良的妊娠结局。

在妊娠妇女中还没有开展过充分的研究（参见**致畸性**）。已知 IgG 可以穿过胎盘屏障，而且贝伐珠单抗可能抑制胎儿的血管生成。因此，在妊娠期间不应该使用贝伐珠单抗。建议育龄妇女在采用贝伐珠单抗进行治疗时，应该采取适当的避孕措施。出于药代动力学考虑，建议在最后一次贝伐珠单抗治疗后的至少 6 个月内都要采取避孕措施。

哺乳期母亲

目前还不知道贝伐珠单抗是否可以通过人乳排泄。因为母体 IgG 可以通过乳汁排泄，而且贝伐珠单抗可能危害婴儿的生长和发育，因此应该建议妇女在采用贝伐珠单抗进行治疗时停止哺乳，并且在最后一次贝伐珠单抗治疗后的至少 6 个月内不要采取母乳喂养。

【儿童用药】

贝伐珠单抗用于儿童和青少年的安全性和有效性尚不明确。

【老年用药】

参见“**动脉血栓栓塞**”内容。

【药物相互作用】

与其它药品的相互作用以及其它形式的相互作用

抗肿瘤药物对贝伐珠单抗药代动力学的影响

根据群体 PK 分析的结果，没有观察到合用的化疗与贝伐珠单抗代谢之间存在具有临床意义的相互作用。贝伐珠单抗单药治疗与贝伐珠单抗联合 α-2a 干扰素或者其它化疗（IFL, 5-FU/LV，卡铂/紫杉醇，卡培他滨或多柔比星，顺铂/吉西他滨）相比，对贝伐珠单抗清除率的影响既不具有统计学意义，也不具有临床方面的相关差异。

贝伐珠单抗对其它抗肿瘤药物的药代动力学的影响

药物间相互作用研究 AVF3135g 的结果显示，贝伐珠单抗对伊立替康及其活性代谢产物 SN38 的药代动力学没有明显影响。

研究 NP18587 的结果表明贝伐珠单抗对卡培他滨及其代谢产物的药代动力学没有明显影响，同时通过测定游离铂和总铂确定对奥沙利铂的药代动力学也没有显著性影响。

研究 BO17705 的结果证实贝伐珠单抗对 α-2a 干扰素的药代动力学没有显著性影响。

研究 BO17704 的结果表明贝伐珠单抗对顺铂的药代动力学没有产生明显影响。

由于患者之间存在高变异性，而且样本量有限，因此根据 BO17704 的结果无法得出有关贝伐珠单抗对吉西他滨药代动力学影响的确切结论。

贝伐珠单抗与苹果酸舒尼替尼联合使用

在两项转移性肾细胞癌的临床研究中，贝伐珠单抗（每 2 周 10mg/kg）与苹果酸舒尼替尼（每天 50mg）联合使用治疗的 19 名患者中有 7 名患者报告发生了微血管溶血性贫血（MAHA）。

MAHA 是一种溶血性疾患，表现为红细胞破碎、贫血和血小板减少。此外，在一些患者上观察到高血压（包括高血压危象）、肌酐升高和神经病学症状。所有这些发现随着贝伐珠单抗和舒尼替尼的停用而恢复，均为可逆性的。（见**注意事项**高血压、蛋白尿、RPLS）

放射治疗

目前还没有确定采用放射治疗和贝伐珠单抗进行联合治疗的安全性和有效性。

【药物过量】

在人类测试的最高剂量（20 mg/kg 体重，每 2 周一次，静脉内给药）可能在某些患者中引起严重的偏头痛。

【临床试验】

转移性结直肠癌（mCRC）

国外研究

在三项随机对照临床试验中，研究了采用推荐剂量的贝伐珠单抗（5 mg/kg 体重，每 2 周给药一次）与氟尿嘧啶为基础的一线化疗联合治疗转移性结直肠癌的安全性和有效性。在研究中，将贝伐珠单抗与两种化疗方案联合应用：

- AVF2107g：伊立替康联合快速注射的 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸（IFL 方案），每周给药一次，共 4 周，每 6 周为一疗程。
- AVF0780g：与快速注射的 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸（5-FU/LV）联合应用, 每周给药一次，共 6 周，每 8 周为一疗程 （Roswell Park 方案）。
- AVF2192g：对于不适合接受伊立替康一线治疗的患者，给予快速注射的 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸（5-FU/LV）联合应用, 每周给药一次，共 6 周，每 8 周为一疗程（Roswell Park 方案）。

另外两项用于转移性结直肠癌的一线治疗（NO16966）和二线治疗（E3200）的研究中，按照以下方案，给予贝伐珠单抗联合 FOLFOX4（5-FU/LV/奥沙利铂）或 XELOX（卡培他滨/奥沙利铂）治疗。

- NO16966：贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 体重，每 3 周给药一次，同时口服卡培他滨和静脉输注奥沙利铂（XELOX），或者贝伐珠单抗 5mg/kg 体重，每 2 周给药一次，同时静脉给予奥沙利铂，甲酰四氢叶酸加 5-氟尿嘧啶快速注射，随后给予 5-氟尿嘧啶静脉输注（FOLFOX-4）。
- E3200：贝伐珠单抗 10mg/kg 体重，每 2 周给药一次，同时静脉给予奥沙利铂，甲酰四氢叶酸和 5-氟尿嘧啶快速注射，随后给予 5-氟尿嘧啶静脉输注（FOLFOX-4）。

AVF2107g：

这是一项随机、双盲、活性对照的 III 期临床试验，目的是评价贝伐珠单抗与 IFL 联合一线治疗转移性结直肠癌的效果。813 名患者被随机分配接受 IFL＋安慰剂（1 组）或 IFL＋贝伐珠单抗（5 mg/kg，每 2 周给药一次，2 组）的治疗。第 3 组的 110 名患者接受快速注射 5-FU/LV＋贝伐珠单抗（3 组）治疗。按照预先设计，一旦贝伐珠单抗联合 IFL 方案的安全性得到确认，而且被认为是可以接受的，则终止第 3 组的入组。

试验的主要疗效参数是总生存期。在 IFL 治疗方案中加入贝伐珠单抗后，总生存期、无进展生存期和总缓解率都出现了具有统计学显著性意义的改善（详细信息请参见表 2）。采用生存期作为测量指标时，在所有预先设定的患者亚组中，其中包括按照年龄、性别、功能状况、原发肿瘤部位、受累器官的数量以及转移性疾病的病程等分类的各个亚组，都观察到了贝伐珠单抗的临床获益。

表 2. 研究 AVF2107g 的疗效结果

	AVF2107g	
	1 组 IFL＋安慰剂	2 组 IFL＋贝伐珠单抗 [a]
患者人数	411	402
总生存期		
中位时间（月）	15.6	20.3
95%CI	14.29-16.99	18.46-24.18
风险比 [b]	0.660 （p＝0.00004）	
无进展生存期		
中位时间（月）	6.2	10.6
风险比	0.54 （p<0.0001）	
总缓解率%	34.8%	44.8%
	（p<0.0036）	

[a] 5 mg/kg，每 2 周给药一次

[b] 相对于对照组

在终止入组之前被随机分配到 3 组（5-FU/LV＋贝伐珠单抗）的 110 名患者中，总体的中位生存期是 18.3 个月，中位无进展生存期是 8.8 个月。

AVF2192g

这是一项随机、双盲、活性对照的 II 期临床试验，目的是在那些不适合接受一线伊立替康治疗的转移性结直肠癌患者中，探讨贝伐珠单抗与 5-FU/LV 联合给药作为一线治疗的效果。105 名患者被

随机分配到 5-FU/LV＋安慰剂组，104 名患者被随机分配到 5-FU/LV＋贝伐珠单抗（5 mg/kg，每 2 周给药一次）。所有治疗都将持续到出现疾病进展为止。

在 5-FU/LV 方案中加入贝伐珠单抗 5 mg/kg，每 2 周给药一次，与单纯 5-FU/LV 化疗对照组相比较，客观缓解率提高，无进展生存期明显延长，而且生存期具有延长的趋势。

NO16966

这是一项随机、双盲（对于贝伐珠单抗）的 III 期临床试验，目的是探讨贝伐珠单抗 7.5 mg/kg 每 3 周给药联合口服卡培他滨和静脉注射奥沙利铂（XELOX）或者贝伐珠单抗 5 mg/kg 每 2 周给药联合奥沙利铂静脉输注，甲酰四氢叶酸和 5-FU 快速注射，随后给予 5-FU 静脉输注 （FOLFOX-4）的治疗效果。研究包括两部分：开始是分成两个组的开放性试验（第 I 部分），患者被随机分配到两个不同的治疗组中（XELOX 和 FOLFOX-4），随后是包括 4 个组的 2×2 析因试验（第 II 部分），患者被随机分配到四个治疗组（XELOX＋安慰剂，FOLFOX-4＋安慰剂，XELOX＋贝伐珠单抗，FOLFOX-4＋贝伐珠单抗）中（表 3）。在第 II 部分中，有关贝伐珠单抗的治疗分配是双盲的。

在第 II 部分试验的四个研究组中，每个组中大约随机分配了 350 名患者。

表 3. 研究 NO16966 （mCRC）的治疗方案

	治疗	开始剂量	时间安排
FOLFOX-4 或者 FOLFOX-4＋贝伐珠单抗	奥沙利铂	85 mg/m^2 IV 2h	第 1 天给予奥沙利铂
	甲酰四氢叶酸	200 mg/m^2 IV 2h	第 1 天和第 2 天给予甲酰四氢叶酸
	5-氟尿嘧啶	400 mg/m^2 IV 快速注射 600 mg/m^2 IV 22h	第 1 天和第 2 天，每天给予 5-氟尿嘧啶 IV 快速注射/输注
	安慰剂或贝伐珠单抗	5 mg/kg IV 30－90 min	在给予 FOLFOX-4 的前一天，每 2 周给药一次
XELOX 或者 XELOX＋贝伐珠单抗	奥沙利铂	130 mg/m^2 IV 2h	第 1 天给予奥沙利铂
	卡培他滨	1000 mg/m^2，口服，每天两次	卡培他滨，口服，每天两次，持续 2 周（随后 1 周治疗间歇）
	安慰剂或贝伐珠单抗	7.5 mg/kg IV 30－90 min	在给予 XELOX 的前一天，每 3 周给药一次
5-氟尿嘧啶：给予甲酰四氢叶酸后立即快速注射。			

试验的主要疗效参数是无进展生存期。此项研究有两个主要目的：证明 XELOX 的治疗效果并不亚

于 FOLFOX-4，以及证明贝伐珠单抗与 FOLFOX-4 或 XELOX 化疗联合治疗的效果优于单独采用化疗的效果。结果表明研究的两个主要目的都达到了：

i） 在符合方案人群中，总体的比较结果证明 XELOX 组无进展生存期和总生存期不亚于 FOLFOX-4 组。

ii）在意向治疗人群中，总体的比较结果证明了贝伐珠单抗组的无进展生存期优于单独化疗组（见表 4）。

根据独立审查委员会（IRC）和基于“治疗中”患者的疗效评价进行的次要无进展生存期分析肯定了贝伐珠单抗治疗为患者带来了具有明显优效的临床获益（在表 4 中显示了亚组分析结果），这与在汇总分析中观察到的具有统计学显著性意义的获益是一致的。

表 4. 优效性分析的关键疗效结果（ITT 人群，NO16966）

终点（月）	FOLFOX-4 或 XELOX + 安慰剂（n=701）	FOLFOX-4 或 XELOX + 贝伐珠单抗（n=699）	P 值
主要终点			
中位无进展生存期**（月）	8.0	9.4	0.0023
风险比 （97.5% CI）[a]	0.83 （0.72–0.95）		
次要终点			
中位无进展生存期（“治疗中”患者）**（月）	7.9	10.4	<0.0001
风险比 （97.5% CI）	0.63 （0.52-0.75）		
中位无进展生存期 （独立审查委员会评价）**（月）	8.5	11.0	<0.0001
风险比 （97.5% CI）	0.70 （0.58-0.83）		
总缓解率（研究者评价，%）**	49.2%	46.5%	
总缓解率（独立审查委员会评价,%）**	37.5%	37.5%	
中位总生存期*（月）	19.9	21.2	0.0769
风险比 （97.5% CI）	0.89 （0.76-1.03）		

* 临床截止日期 2007 年 1 月 31 日的总生存期分析

**临床截止日期 2006 年 1 月 31 日的主要分析

[a] 相对于对照组

ECOG E3200

这是一项随机对照、开放性 III 期研究，目的是了解在先前接受过治疗的晚期结直肠癌患者（二线

治疗）中给予贝伐珠单抗 10 mg/kg 联合奥沙利铂静脉输注，甲酰四氢叶酸和 5-氟尿嘧啶快速注射，随后 5-氟尿嘧啶静脉输注（FOLFOX-4），每 2 周一次的治疗效果。其中 FOLFOX-4 方案采用了与研究 NO16966 表 3 中相同的剂量和时间安排。

试验的主要疗效参数是总生存期，定义是从随机分组到由于任何原因而死亡的时间。829 名患者参加了随机分组（FOLFOX-4 组 292 人，贝伐珠单抗＋FOLFOX-4 组 293 人，贝伐珠单抗单药治疗组 244 人）。在 FOLFOX-4 方案中加入贝伐珠单抗后，患者的生存期出现了具有统计学显著性意义的延长。同时还观察到无进展生存期和客观缓解率都出现了具有统计学显著性意义的改善（参见表 5）。

表 5. 研究 E3200 的疗效结果

	E3200	
	FOLFOX-4	FOLFOX-4＋贝伐珠单抗 [a]
患者人数	292	293
总生存期		
中位时间（月）	10.8	13.0
95%CI	10.12-11.86	12.09-14.03
风险比 [b]	0.751 （p ＝0.0012）	
无进展生存期		
中位时间（月）	4.5	7.5
风险比	0.518 （p <0.0001）	
客观缓解率（%）	8.6%	22.2%
	（p <0.0001）	

[a] 10 mg/kg，每 2 周给药一次

[b] 相对于对照组

研究结果显示接受贝伐珠单抗单药治疗的患者与接受 FOLFOX-4 治疗的患者的总生存期没有显著性差异。而贝伐珠单抗单药治疗组的无进展生存期和客观缓解率均低于 FOLFOX-4 组。

国内研究

BO20696

BO20696 是一项随机、开放的临床试验，旨在评价贝伐珠单抗（5 mg/kg 体重，每 2 周一次）一线

治疗中国转移性结直肠癌患者的安全性和有效性。

主要有效性指标为 6 个月无进展生存率和无进展生存期（PFS），PFS 是基于研究者对肿瘤的评估。 次要终点包括客观缓解率（ORR，研究者评估），总生存期（OS），缓解时间（DoR）和安全性。

共有 214 例中国患者按照 1:2 随机入组接受伊立替康/5-FU/LV 治疗 （m-IFL 组） 或 伊立替康/5-FU/LV 联合贝伐珠单抗治疗（贝伐珠单抗 + m-IFL 组）。研究治疗持续至有记录的疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。

正如方案所定义的，在最后 1 例患者入组后 10 个月时进行了最终分析。最终的疗效分析在全分析集人群（FAS, N=203）进行，结果见表 6：

表 6. BO20696 研究的有效性结果 （全分析集人群）

	m-IFL 组	**贝伐珠单抗 + m-IFL 组**
患者数	64	139
无进展生存期		
中位时间 （月）	4.2	8.3
95%CI	3.7～4.9	7.4～8.9
p 值 （Log-Rank 检验）	<0.001	
风险比	0.44	
95%CI	0.31-0.63	
总生存期		
中位时间 （月）	13.4	18.7
95%CI	10.12 ～11.86	12.09 ～ 14.03
p 值（Log-Rank 检验）	0.014	
风险比	0.62	
95%CI	0.41-0.95	
客观缓解率 （%）		
百分比	17.2%	35.3%
95%CI	8.4-27.7%	27.5-43.5%
p 值 （Pearson 卡方检验）	0.013	

m-IFL:

伊立替康 125 mg/m^2，静脉输注 90 分钟，随后亚叶酸 20 mg/m^2，静脉推注 1-2 分钟，5－氟尿嘧啶 500 mg/m^2

静脉输注 6-8 小时，每周 1 次，共 4 次。每 6 周为 1 个周期。

在意向治疗人群（ITT，N=214）和符合方案集人群（PP, N=171）中进行的分析结果进一步支持了FAS 人群的疗效结果。

安全性结果:

最终的安全性分析是基于安全分析人群（N=211）进行的。总体上在化疗基础上加用贝伐珠单抗的耐受性较好，已知的化疗相关不良反应发生率轻度增加。与全球关键性研究中已知的贝伐珠单抗安全性资料相比,在中国人群中未观察到有新的安全性信息出现。

在贝伐珠单抗联合化疗组发生的特别关注的不良事件包括：3 级高血压、3 级蛋白尿、3 级出血事件、3 级心肌缺血、1/2 级静脉炎、3 级直肠穿孔、3 级肠瘘。

- 各组几乎所有患者都出现过至少 1 次不良事件（单纯化疗组 98.6%，贝伐珠单抗联合化疗组 97.2%）。
- 两组 3-5 级不良事件发生率接近（单纯化疗组 61.4%，贝伐珠单抗联合化疗组 68.8%）
- 因不良事件导致退出所有治疗的患者比例在单纯化疗组（13/70, 18.6%）要高于贝伐珠单抗联合化疗组（14/141, 9.9%）。大多数不良事件是已知的化疗不良反应。
- 贝伐珠单抗联合化疗组有 3 例 （2.1%）患者死于严重不良事件，单纯化疗组有 1 例（1.4%）患者死于严重不良事件。

总体而言，贝伐珠单抗在中国人群中观察到的安全性和有效性结果与全球进行的关键性研究结果接近。

【药理毒理】

毒理研究

长期用药毒性

发育不良：

在猕猴中进行的长达 26 周的研究中，贝伐珠单抗引起了发育异常。发育异常的特征主要是生长板软骨增厚、软骨下骨板形成和生长板血管侵入受到抑制。根据平均血清浓度可知产生这一效应的剂量≥0.8 倍的人类治疗剂量，而且暴露水平略低于预期的人类临床暴露剂量。但是，值得注意的是发育异常只发生于具有开放性生长板的生长活跃的动物。因为贝伐珠单抗最有可能给予具有封闭性生长板的成年患者，因此在临床人群中不太可能出现发育异常。

肾功能：

在正常的猕猴中，采用贝伐珠单抗每周给药一次或两次，最长至 26 周，对肾功能未产生可测量的影响，而且在家兔中给予两次剂量高达 100 mg/kg（大约是临床建议剂量的 80 倍）的贝伐珠单抗后，在肾脏中也没有发生蓄积。

在家兔中采用肾功能不全模型进行的毒性研究显示贝伐珠单抗没有加剧牛血清白蛋白引起的肾小球损伤或者由顺铂引起的肾小管损伤。

白蛋白：

在雄性猕猴中，将贝伐珠单抗以 10 mg/kg 的剂量每周给药两次或者以 50 mg/kg 的剂量每周给药一次，26 周后，白蛋白和白蛋白/球蛋白比值出现了具有统计学显著性意义的降低，而球蛋白出现了具有统计学显著性意义的增加。停药后，这些效应都是可逆的。因为这些终点参数都保持在正常参考值范围之内，因此认为这些改变不具有临床意义。

凝血：

在猕猴中进行的长达 26 周的非临床毒理学研究中发现包括血小板计数、凝血酶原和活化的部分凝血活酶时间在内的血液学或凝血参数都没有发生变化。在家兔中采用凝血模型探讨了贝伐珠单抗对血栓形成的影响，结果显示相对于贝伐珠单抗赋形剂对照给药的动物，贝伐珠单抗组动物的血块形成速度或其它任何一种血液学参数都没有改变。

一般药理

伤口愈合：

在家兔中研究了贝伐珠单抗对圆形伤口愈合的影响。在家兔中，在两个星期的时间内，给予五次剂量在 2-50 mg/kg 范围内的贝伐珠单抗后，表皮细胞再生延迟，而且观察到具有剂量依赖关系的趋势。对伤口愈合的影响程度与给予皮质类固醇时产生的效应相似。给予动物 2 mg/kg 或 10 mg/kg 的贝伐珠单抗，停药后，伤口完全闭合。2 mg/kg 的较低剂量大约相当于建议的临床剂量。在家兔中还对另外一个更灵敏的线性伤口愈合模型进行了研究。在 0.5－2 mg/kg 范围内的三个剂量的贝伐珠单抗都可以导致伤口的抗张强度出现具有剂量依赖性的、显著性的降低，从而使伤口愈合延迟。0.5 mg/kg 的低剂量比临床建议剂量低 5 倍。

因为在家兔中，在低于临床建议剂量的剂量水平上即观察到了伤口愈合效应，因此应该密切关注在人类贝伐珠单抗对伤口愈合产生的不良影响，避免该类人群使用。

在猕猴中，贝伐珠单抗对线性切口愈合的影响具有高度的变异性，而且不存在明确的剂量效应关

系。

高血压：

在猕猴中以高达 50 mg/kg 的剂量每周给药两次，结果显示贝伐珠单抗对血压没有影响。

致癌性

尚无贝伐珠单抗的致癌性研究。

致突变性

尚无贝伐珠单抗的致突变性研究。

生殖毒性

生育力的损伤

在动物中尚无专门的研究来评价贝伐珠单抗对生育力的影响。在以猕猴为研究对象进行的重复给药毒性研究中观察到贝伐珠单抗对雄性生殖器官没有产生不良影响。

采用贝伐珠单抗对猕猴进行 13 周或 26 周的给药，贝伐珠单抗对卵巢功能的抑制作用表现为卵巢和/或子宫重量降低以及黄体数量减少，子宫内膜增殖功能减弱，而且卵泡的成熟也受到抑制。根据雌猴的平均血清浓度可知产生这种效应的剂量是人类治疗剂量的 4 倍以上或者人类预期暴露剂量的 2 倍以上。在家兔，给予 50 mg/kg 的贝伐珠单抗后，导致卵巢重量和黄体数量明显降低。停药后，猕猴和家兔的结果都是可逆的。给予贝伐珠单抗后对血管生成的抑制作用可能对雌性生育力具有不良影响。

致畸性

将贝伐珠单抗给予家兔时，结果显示它具有胚胎毒性和致畸性。观察到的效应包括母亲和胎儿的体重下降，胎儿吸收数目增多，而且胎儿的特异性大体和骨骼改变的发生率升高。在 10-100 mg/kg 之间的各个检测剂量水平上都观察到了不良的胎儿结局。

药理作用

贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体，可以选择性地与人血管内皮生长因子（VEGF）结合并阻断其生物活性。贝伐珠单抗中包含人类抗体的框架区以及可结合 VEGF 的人源化鼠抗体的抗原结合区。采用重组 DNA 技术在哺乳动物细胞表达系统中国仓鼠卵巢细胞中产生贝伐珠单抗，然后采用包括病毒灭活和去除步骤在内的工艺进行纯化。成品中检测到的庆大霉素浓度≤0.35 ppm。

贝伐珠单抗中含有 214 种氨基酸，分子量大约为 149,000 道尔顿。

贝伐珠单抗可以抑制 VEGF 与其位于内皮细胞上的受体—Flt-1 和 KDR 相结合。通过使 VEGF 失去生物活性而减少了肿瘤的血管形成，从而抑制了肿瘤的生长。将贝伐珠单抗或其鼠亲本抗体给予裸鼠肿瘤异种移植模型后，可以对包括结肠癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌在内的多种人类肿瘤产生广泛的抗肿瘤活性。结果是转移性疾病的进展受到了抑制，而且微血管浸润也有所减少。

【药代动力学】

贝伐珠单抗的药代动力学参数都是通过分析血清总的贝伐珠单抗浓度来评估的（即检测方法不能区分游离的贝伐珠单抗和与 VEGF 结合的贝伐珠单抗）。贝伐珠单抗的药代动力学数据来自于 10 项在实体瘤患者中进行的研究。在所有试验中，贝伐珠单抗采用静脉输注的方式给药。输注的速率基于患者的耐受性，首次静脉输注时间需持续 90 分钟。在 1～10 mg/kg 的剂量范围内，贝伐珠单抗的药代动力学呈线性关系。

吸收

不适用。

分布

女性和男性患者的典型中央室体积（Vc）值分别为 2.73L 和 3.28L，都在所描述的 IgG 和其它单克隆抗体的范围之内。当贝伐珠单抗与抗肿瘤药物合用时，女性和男性患者的典型的外周室体积（Vp）值分别为 1.69L 和 2.35L。对体重进行校正以后，男性患者的 Vc 值高于女性患者（＋20%）。

代谢

在家兔中，通过 IV 单剂量给予 ^{125}I-贝伐珠单抗后，对贝伐珠单抗的代谢进行评价，结果表明它的代谢特性与那些未与 VEGF 结合的天然 IgG 的预期结果相似。贝伐珠单抗的代谢与消除与内源性 IgG 相似，即主要通过人体包括内皮细胞的蛋白水解分解代谢，不是主要通过肾脏和肝脏的消除。IgG 与 FcRn 的结合保护其不被细胞代谢，具有长的终末半衰期。

清除

女性和男性患者的平均清除值分别相当于 0.188 和 0.220 L/天。对体重进行校正后，男性患者的贝伐珠单抗清除率高于女性（＋17%）。根据双室模型，典型女性患者的清除半衰期估计值为 18 天，典型男性患者为 20 天。

特殊人群的药代动力学

对群体药代动力学进行了分析以对人口学特征的影响进行评价。结果显示，贝伐珠单抗的药代动力学在不同年龄之间没有显著差异。

儿童与青少年：贝伐珠单抗的药代动力学在有限数量的儿童患者上进行了研究。产生的药代动力学数据提示，贝伐珠单抗的分布容积和清除率与实体瘤成年患者的相当。

肾损害：没有进行肾损伤患者的贝伐珠单抗药代动力学研究，因为肾脏不是贝伐珠单抗代谢或者排泄的主要器官。

肝损害：没有在肝损害患者上进行贝伐珠单抗的药代动力学研究，因为肝脏不是贝伐珠单抗代谢或者排泄的主要器官。

国内患者的药代动力学

BP20689 是一项在患有晚期恶性肿瘤的中国患者上进行的关于贝伐珠单抗安全性及药代动力学特征的 I 期研究。对贝伐珠单抗的三个剂量水平（5mg/kg, 10mg/kg 和 15mg/kg）进行了评价。共有 39 名受试者参与该试验。

试验结果显示，在 5-15mg/kg 范围内，贝伐珠单抗为线性药代动力学。

贝伐珠单抗多次用药的药动学参数与单次用药的相似。多次用药与单次用药的清除率、中央分布容积、稳态分布容积的参数均值比，5mg/kg 分别为 0.85, 1.01 和 1.21；10mg/kg 分别为 0.97, 1.01 和 1.02；15mg/kg 分别为 1.01, 1.01 和 1.01。

本研究中，中国受试者在 5mg/kg 和 10mg/kg 贝伐珠单抗多次给药后，血清贝伐珠单抗的 PK 参数与在美国进行的 3mg/kg 和 10mg/kg 的 I 期研究（AVF0737g）所获得的 PK 参数接近（表 7）。

表 7. 西方受试者（AVF0737g）与 中国受试者（BP20689）间 PK 结果的比较

研究	剂量（mg/kg）	清除率（ml/day/kg）	中央分布容积（ml/kg）
美国 AVF0737g	3	3.65	41.4
	10	2.75	43.5
中国 BP20689	5	3.41	41.1
	10	3.16	41.0

根据该药代动力学研究结果和国外临床试验结果的比较，未发现贝伐珠单抗存在种族差异。

【贮藏】

贝伐珠单抗应该在包装上标示的有效期之前使用。

避光，2℃－8℃在原包装中保存和运输。

不要冷冻保存。不要摇动。

贝伐珠单抗中不含有任何抗菌防腐剂，因此，必须小心地保证制备溶液的无菌性。

已经证实了在 2℃－30℃条件下，在 0.9%的氯化钠溶液中，贝伐珠单抗在使用过程中的化学和物理稳定性可以保持 48 个小时。从微生物学角度，产品配制后应该立即使用。如果不能立即使用，使用者有责任保证使用过程中的贮存时间和条件，严格控制和确认在无菌的条件下进行稀释，正常情况下，在 2℃－8℃条件下的保存时间不宜超过 24 小时。

【包装】

西林瓶装

1 瓶/盒

【有效期】

24 个月

【执行标准】

进口注册标准 JS20050034

【批准文号】

进口药品注册证号：

100mg（4ml）/瓶： S20100023

400mg（16ml）/瓶： S20100024

【生产企业】

公司名称：Roche Pharma (Schweiz) Ltd.

地　　址：Schoenmattstrasse 2, 4153 Reinach, Switzerland

生 产 厂：Genentech Inc.

地　　址：1 DNA Way, South San Francisco, California，94080 U.S.A.

包 装 厂：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地　　址：Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

国内联系：上海罗氏制药有限公司

地　　址：上海市龙东大道 1100 号

电　　话：021-28922888

传　　真：021-50801167

咨询电话：8008208780 或 4008208780